УДК: 616–092:616.12–07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФАКТОРОВ КОАГУЛЯЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна – профессор
Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)
Зокирова Муборакхон Бобир кизи – к.м.н.
Республиканский Специализированный Научно–Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. *В качестве объекта специфического исследования у больных ИБС с гиперкоагуляцией служит белок TAFIa.*

Цель: *оценить роль ингибитора, активируемого тромбином фибринолиза (TAFIa) с показателями стандартной коагулограммы и тяжестью течения больных с ИБС.*

Методы исследования: *Объектом исследования были 67 человек, которые добровольно зарегистрировались для включения в исследование. Пациенты были разделены на 2 группы: 1–я группа – 47 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения ФК 1–4; 2–я группа – 20 условно здоровых лиц. Всем пациентам был проведен специфический анализ крови на определение белка TAFIa, стандартная коагулограмма.*

Результаты: *согласно результатам исследования было выявлено, что белок ингибитора фибринолиза имеет сильную корреляционную взаимосвязь с такими показателями стандартной коагулограммы как ПТИ, агрегации тромбоцитов и тромбомодулином. Среднюю корреляцию с показателями фибриногена, и низкую взаимосвязь с МНО и АЧТВ.*

Выводы: *Доказана диагностическая ценность изучения TAFIa белка у больных с ИБС.*

Ключевые слова: *тромбин, фибринолиз, ИБС*

YURAK KORONAR KASALLIKLARNING PROGRESSIYASIDAGI KOAGULYASYON FAKTORLARINING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Nurillavea Nargiza Muxtarxanovna – professor
Zokirova Muborakxon Bobir qizi – t.f.n.
Республика Ихтисослаштирилган Гематология Илмий–Амалий Тиббиёт Маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

XULOSA. *TAFIa oqsili YuIK giperkoagulyatsiya bilan og'rigan bemorlarda o'ziga xos tadqiqot obyekti bo'lib xizmat qiladi.*

Maqsad*: trombin bilan faollashtirilgan fibrinoliz ingibitori (TAFIa) rolini standart koagulogramma ko'rsatkichlari va YuIK bilan og'rigan bemorlarning og'irligi darajasi bilan baholash.*

Tadqiqot usullari*: tadqiqot obyekti tadqiqotga qo'shilish uchun ixtiyoriy ravishda ro'yxatdan o'tgan 67 kishi edi. Bemorlar 2 guruhga bo'lingan: 1–guruh – YuIK stabil zo'riqish stenokardiyasi FS 1–4 bo'lgan 47 bemor; 2–guruh – 20 nafar sog'lom shaxs. Barcha bemorlarga standart koagulogramma va TAFIa oqsilini aniqlash uchun maxsus qon tekshiruvi o'tkazildi.*

Natijalar*: tadqiqot natijalariga ko'ra, fibrinoliz inhibitori oqsili PTI, trombotsitlar agregatsiyasi va trombomodulin kabi standart koagulogramma ko'rsatkichlari bilan kuchli korrelyatsion o'zaro bog'liqligiga ega ekanligi aniqlandi.*

Xulosa*: YuIK bilan og'rigan bemorlarda TAFIa oqsilini o'rganishning diagnostik ahamiyati isbotlangan.*

Kalit so'zlar*: Trombin, fibrinoliz, YIK*

DIAGNOSTIC VALUE OF COAGULATION FACTORS IN THE PROGRESSION OF CORONARY HEART DISEASE

Nurillayeva Nargiza Mukhtarkhanovna – professor
Zokirova Muborakhon Bobir kizi – Ph.D.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

SUMMARY. *TAFI protein is used as an object of specific research in patients with coronary heart disease with hypercoagulation.*

Objective: *to evaluate the role of a thrombin–activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) with the parameters of a standard coagulogram and the severity of the course of patients with coronary heart disease.*

Research methods: *The object of the study was 67 people who voluntarily registered for inclusion in the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 – 47 patients with coronary heart disease and stable angina pectoris FC 1–4; group 2 – 20 conditionally healthy individuals. All patients underwent a specific blood test to determine the TAFIa protein, a standard coagulogram.*

Results: *according to the results of the study, it was revealed that the fibrinolysis inhibitor protein has a strong correlation with such indicators of the standard coagulogram as PTI, platelet aggregation and thrombomodulin. An average correlation with fibrinogen indicators, and a low correlation with INR and APTT. Conclusions: The diagnostic value of studying TAFIa protein in patients with coronary heart disease has been proven.*

Key words: *Thrombin, Fibrinolysis, IHD*

Введение. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) основная причина смертности и инвалидности во многих странах мира. Согласно данным Государственного комитета по статистике и демографической ситуации в стране за 2023 год, число умерших от ССЗ в Узбекистане составило 172 800 тысяч человек. Общая смертность от болезней сосудистой системы составила 61,1%. Второе место заняли онкологические заболевания (10,8 %), на третьем – болезни органов дыхания (5,5%) [1, 2, 8]. При анализе уровня развития стран было отмечено, что в развитых странах снизилось количество смертей, связанных с ИБС и инсультом.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование клинико–диагностических обоснований и их лечение у больных ИБС, оценку клинико–функциональных особенностей сердца при ИБС, выявлению молекулярно–генетических и функциональных маркеров течения различных клинических форм ИБС, разработке методики ранней диагностики и прогнозирования с использованием биохимических методов риска развития заболевания. [3,5]. В развитии заболевания имеют отдельное значение активация сосудистого тромбоцитарного гемостаза, изменения прокоагулянтов плазмы, системы фибринолиза, а также изменения физиологических антикоагулянтов при развитии внутрисодистого тромбоза коронарных артерий. Помимо этого, важно совершенствовать методы объективной оценки клинико–биохимических процессов у этих больных, а также разрабатывать методы прогнозирования развития заболевания. [4, 6].

Известно, что, нарушения функции системы гемостаза, ведущие к повышению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, являются одним из важнейших звеньев патогенеза ИБС. В тромбообразовании ведущую роль играет баланс между факторами гемокоагуляции и системой фибринолиза. В процессах гемостаза немалую роль играет и полиморфизм генов, кодирующих факторы этой системы. Эти гены можно рассматривать в качестве кандидатов для изучения наследственной предрасположенности к ИБС.

Выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие ССЗ являются основными задачами современной молекулярной кардиологии. Полиморфизмы в нескольких сотнях генов исследованы в качестве генетических факторов риска атеросклероза, гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, тромботических и других заболеваний (Журавлев Ю.И. 2011; Urreizti R.et.al. 2007).

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), участвует в регуляции баланса между коагуляцией и фибринолизом. Высокие уровни TAFI в плазме могут, следовательно, способствовать гипофибринолитическому состоянию и повышенному риску возникновения тромботических расстройств. [9].

Коронарный стеноз является следствием прогрессирования атеросклеротической бляшки, которое связано с нарушением фибринолиза. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI) и ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI–1) являются ингибиторами фибринолиза, уровни которых зависят от приобретенных состояний и полиморфизмов. Поэтому наше исследование направлено на изучение ассоциации полиморфизма гена TAFI с тяжестью коронарного стеноза у пациентов со стабильным заболеванием коронарной артерии (ИБС). [5].

Появившиеся в последнее время методики определения аллелей полиморфных генетических маркеров с помощью полимеразной цепной реакции, позволят оценить генетический риск развития сердечно сосудистой патологии, в особенности с целью первичной профилактики ИБС, а также совершенствовать новые подходы к индивидуализации терапии в качестве вторичной профилактики заболевания.

Цель исследования: оценить роль ингибитора, активируемого тромбином фибринолиза (TAFIa) с показателями стандартной коагулограммы и тяжестью течения больных с ИБС.

Новизна: впервые была выявлена взаимосвязь стандартной коагулограммы с белком TAFI у больных с ИБС.

Материалы и методы: Объектом исследования были 67 человек, которые добровольно за-

регистрировались для включения в исследование. Исследование проводилось среди больных, находящихся на стационарном лечении в Ташкентской медицинской академии в период с 2020 по 2021 год. Статистическая обработка данных проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакетов статистических программ STATISTICA 6.0, SAS 6.3. Электронная база данных была открыта с использованием Excel Microsoft Office 2012. В исследовании изучалась ассоциативная связь и роль ингибитора, активируемого тромбином фибринолиза (TAFIa) с показателями стандартной коагулограммы и тяжестью ишемической болезни сердца, поскольку современные представления о нарушениях коагуляционного баланса являются более информативными в развитии, течении и прогнозе ишемической болезни сердца.

Основным критерием включения в исследование было наличие установленного диагноза у пациентов с ишемической болезнью сердца: Стабильная стенокардия напряжения II–III ФК. Функциональный класс стенокардии был установлен на основании классификации стенокардии Канадского общества кардиологов (1976), а также жалоб, анамнеза, физикального обследования, лабораторных (липидный спектр, коагулограмма) и инструментальных методов (ВЭМ) в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) [12, с. 425].

В исследовании приняли участие 67 человек, из которых 47 пациентов с ишемической болезнью сердца обоего пола в возрасте от 48 до 76 лет (в среднем 61,9 ± 1,31) были включены для дальнейшей работы. Группа здоровых лиц состояла из 20 человек в возрасте от 40 до 65 лет (в среднем 52,5±1,67 года), которые не страдали сердечно–сосудистыми заболеваниями. Пациенты были разделены на 2 группы: 1–я группа – 47 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения ФК 1–4; 2–я группа – 20 условно здоровых лиц [1]. Всем пациентам был проведен специфический анализ крови на определение белка TAFIa, стандартная когулограмма. Все 47 пациентов получали антитромбо–цитарную терапию, после чего была оценена частота нежелательных явлений (сердечно–сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, кровотечение).

Результаты: Важным стандартным обследованием является коагулограмма, которая была изучена в двух группах здоровых и пациентов, и были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1.

Показатели коагулограммы в исследовании у больных основной и контрольной группы

Показатели	Контрольная группа (практически здоровые)	Основная группа (пациенты с ИБС)
Агрегация тромбоцитов, %	55±5,1	94±5,2*±*5,2
ВСК начало (мин.) конец (мин.)	 3^{3}±0,1 4^{5}±0,1	 2^{2}±0,1* 2^{9}±0,1
ПТИ (%)	72,8±3,1	110,9±5,3*
АЧТВ **(сек.)	28,8±0,2	23,1±0,9
МНО***	1,01±0,05	0,96±0,03
Фибриноген (мг/л)	2,8±0,2	3,9±0,1*
Гематокрит (%)	30,3±1,2	40,1±1,2

***Примечание:** *p<0,05; **АЧТВ; *** МНО*

Согласно полученным результатам, в группе практически здоровых отрицательных отклонений показателей коагулограммы не наблюдалось. Сравнив данные показателей контрольной и основной группы выявлено: повышение агрегации тромбоцитов в 2 раза, фибриногена в 1,4 раза, протромбинового индекса (ПТИ) в 1,5 раза, наблюдалось снижение времени свертывания крови на 1,1 минуты по сравнению с группой здоровых. Видно, что частично активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), нормализованное международное отношение (МНО) и гематокрит не отклонялись от нормальных показателей в обеих группах. Однако, было обнаружено, что АЧТВ у пациентов по отношению к основной группе было в 1,2 раза короче.

Согласно результатам исследования было выявлено что белок ингибитора фибринолиза имеет сильную корреляционную взаимосвязь с такими показателями стандартной коагулограммы как ПТИ, агрегации тромбоцитов и тромбомодулином. Среднюю корреляцию с показателями фибриногена, и низкую взаимосвязь с МНО и АЧТВ.

Свертывание крови и разрушение образующегося тромба считаются одним из сложных химических процессов организма. Нами были изучены имеющие значение в системе свертывания такие эндогенные факторы, как TAFI и тромбомодулин, были идентифицированы из факторов системы свертывания крови, и были получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2.

Количественная характеристика факторов свертывания системы крови у респондентов, включенных в исследование

Показатели	Практически здоровые, n=20	Пациенты, n=47
TAFI, нг/мл	95 ±26,6	202,43 ±25,9*
Тромбомодулин МЕ	49,6±1,2	66,18±6,1*

Примечание: **p<0,05*

Согласно результатам таблицы, негативных изменений этих показателей у практически здоровых людей обнаружено не было. У пациентов уровень TAFI в плазме крови был выше в 2,2 раза, и тромбомодулина в 1,4 раза по отношению к практически здоровым.

Мы проанализировали количественное соотношение специфических факторов системы свертывания крови в зависимости от ФК ССН в исследовании и получили следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3.

Количественное соотношение показателей свертывания крови в зависимости от ФК ССН

Показатели	ССН II ФК (n= 14)	ССН III ФК (n= 18)	ССН IV ФК (n= 15)
TAFI, нг/мл	106,2 ±21,3	208,7±19,6	292,4 ±14,4*
Тромбомодулин МЕ	34,6±6,1	79,3±5,4	84,6±6,2*

Примечание: *p≤0,05 * **p<0,05*

Из приведенной выше таблицы 6 видно, что количество TAFI и тромбомодулина в плазме крови пациента достоверно увеличилось (p<0,05) по мере увеличения ФК ССН. Основываясь на этих результатах, выялено чем выше ФК ССН, тем выше уровни TAFI, протеина С и тромбомодулина в плазме крови и это напрямую подтверждает предположение их связи с тяжелым течением заболевания.

Заключение: Выявлена взаимосвязь TAFI белка с ПТИ, агрегацией тромбоцитов и тромбомодулином. В нашем исследовании показано, что даже когда показатели стандартной коагулограммы остаются без изменений, но при этом имеются высокие уровни тромбомодулина и TAFI белка в плазме, это свидетельствует о тяжелом течении заболевания и подтверждает диагностическую ценность данного маркера.

ЛИТЕРАТУРА

1.Зокирова М.Б. Нуриллаева Н.М. «Клинико–диагностическое значение эндогенных факторов фибринолиза у больных с ишемической болезнью сердца»: автореф. дис.. канд. мед. наук: 14.00.06 – Кардиология; 2024.

2.Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J. Tissue–type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. Artherosclerosis. 1988; 8:68–72

3.Stegenga ME, Crabben SN van der, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, Poll T van der. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. Diabetes. 2006; 8(6):1807–12. doi: 10.2337/db05–1543

4.Jax TW, Peters AJ, Plehn G, Schoebel FC. Relevance of hemostatic risk factors on coronary morphology in patients with diabetes mellitus type 2. Cardiovasc Diabetol. 2009; 8:24. doi: 10.1186/1475–2840–8–24.

5.Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) N Engl J Med. 1992; 8(4):242–50. doi: 10.1056/NEJM199201233260406.

6.John W. G. Yarnell**,** Peter M. Sweetnam**,**Ann Rumley and Gordon D. O. Lowe Lifestyle and Hemostatic Risk Factors for Ischemic Heart Disease The Caerphilly Study arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000 | Volume 20, Issue 1:271–279, originally published January 1, 2000, https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.1.271

7.Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white cell count are major risk factors for ischemic heart disease. Circulation. 1991; 83: 836–844

8.Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta–analysis and review of the literature. Ann Intern Med. 1993; 118:963–965. Google Scholar

9.Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rogers S, Elwood PC, Bainton D, Baker IA, Eastham R, O'Brien JR, Etherington NW. Some long term effects of smoking on the hemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. J Clin Pathol.1987; 40:909–913